

Xiabin JING et al  
04/12/04-BSKB  
703-205-8000  
4866-0101Pusi  
1 q1

# 证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2003.07.07

申 请 号： 03148595.2

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 生物降解胆总管内置支架及其制备方法

申 请 人： 中国科学院长春应用化学研究所、吉林大学第一医院

发明人或设计人： 景遐斌、刘铜军、陈学思、刘韶晖、徐效义、  
边新超、李有柱、张凯

中华人民共和国  
国家知识产权局局长

王景川

2004 年 3 月 23 日

## 权 利 要 求 书

1、一种生物降解胆总管内置支架，用生物降解高分子材料制成，加入了在 X-射线照射下可显影的成分；支架采用薄壁管结构，支架各部分的外径是健康人胆总管相应部位内径的 1-3 倍，壁厚 0.2-2mm，长度 10-80mm；仿照胆总管的解剖学形状，制成直管型、Y 形、短叉形、背心形或短管形，适用于胆总管、肝总管各部位的纵向或横向切口。

2、如权利要求 1 所述的内置支架，其特征在于，所述可生物降解高分子为聚乳酸、聚羟基乙酸、聚  $\epsilon$ -己内酯以及乳酸、羟基乙酸与  $\epsilon$ -己内酯的无规或嵌段共聚物。

3、如权利要求 1 所述的内置支架，其特征在于，在 X-射线照射下显影的成分为硫酸钡或铋、钽、钨的无机盐和氧化物，在支架中的含量为 5-50%。

4、如权利要求 1 或 3 所述的内置支架，其特征在于，在 X-射线照射下显影的成分在支架中的含量为 20-25%最佳。

5、如权利要求 1 所述的胆总管支架，其特征在于，支架外壁制成多道环状突起，环间的距离是 5-10mm，截面为方圆形，宽度 1-2mm，高度 1-2mm。

6、如权利要求 1 所述的胆总管支架，其特征在于，支架管壁制成喉管形，喉管节距 5-20mm，外径变化幅度 2-20mm，凹进部分和突出部分的宽度比为 1-10。

7、如权利要求 1 或 6 所述的胆总管支架，其特征在于，支架管壁的喉管节距 8-10mm，外径变化幅度 4-6mm，凹进部分和突出部分的宽度比为 3-5。

8、如权利要求 1 所述的胆总管支架，其特征在于，支架的左右臂的外壁或上部入口外壁有环状突起，长臂制成喉管结构。

9、一种制备上述任一项权利要求所述生物降解胆总管内置支架的方法，其制备过程包括：（1）将生物降解高分子与 X-射线显影成分及加工助剂混合，造粒；（2）进行注射成型，并进行外形修饰。



## 生物降解胆总管内置支架及其制备方法

### 技术领域

本发明涉及一种生物降解高分子胆总管内置支架及其制备方法。

### 技术背景

胆总管探查（CBDE）是比较频繁的普外科手术，用于治疗胆道结石、胆道狭窄等疾病。胆总管探查时，一般在胆总管上开一个纵向切口，完成探查后，将切口缝合。而简单的缝合，容易发生胆汁外流或胆道狭窄，从而引起相关的并发症，因而临床上常置入“T管”。它在手术时起支撑作用，在手术后保持胆道畅通，胆汁或其它分泌物既可流向肠道，又可从T管的长臂流出，避免了因为胆道狭窄、胆汁淤滞引起的并发症。它与胆总管管壁之间间隙较小，加上有效的缝合，胆汁一般不会从缝合部位流出。但放置T管会造成以下的并发症：(1) T管是用硅橡胶制成的，会引起一定的异物反应，导致胆管增厚狭窄；(2) 经T管长臂逆行胆道感染，或腹壁引流口周围感染；(3) 每天从T管长臂流出的胆汁若达到300-800ml，常导致水电解质紊乱和酸碱失衡，不利于肠道运动和消化功能的恢复；(4) T管的长时间留置会压迫周围的组织和器官，导致穿孔和粘连。术后一般需要2周时间，等待管周窦道形成后拔出T管。T管拔出时，有可能发生窦道形成不全和窦道破损，从而导致胆汁漏。所以，人们一直寻求克服T管缺点的办法，例如使用“C管”等等，但也还要在病人身上滞留2周左右后才人工拔出和取出。有的经十二指肠置入胆道内支撑管，因为材料不降解，只能靠胃的蠕动和胆道括约肌的收缩的驱动下向肠道转移，但转移的时间和速度很难控制，因而难以临床使用。

肝脏移植是挽救危重肝脏病人的大型手术，其手术内容之一是胆总管的切断和给体胆总管与受体胆总管的缝合。肝移植的成败，在很大程度上，取决于胆总管缝合的成败。因为是横向切断和缝合，发生胆汁漏和胆道狭窄的危险性更大。通常也需要使用T管，因而难免由T管引起的各种并发症。

胆总管的下部与胰腺的出口汇合。有时胰腺手术也需要将胆总管切断和重新吻合，也很容易发生胆汁漏和胆道狭窄。

## 发明内容

本发明的目的是提供一种内置胆管支架，它具有以下的基本功能：

(1) 它支撑胆总管，手术时便于缝合，术后防止胆道狭窄；对本来胆道狭窄的病人，还有扩大胆道的作用。

(2) 它挡住胆总管切口，防止术后胆汁漏。

(3) 它保证术后胆汁畅通，全部流入肠道，既不淤滞，又不流失。因而既不影响肝脏功能，又有利于肠道运动和消化功能的恢复。

(4) 它不带引流侧管，因而消除 T 管所致胆道逆行感染及对周围组织的影响。

(5) 在胆道功能恢复以后，它发生生物降解，降解的产物或碎片随胆汁流入肠道，不需要手术取出，减轻病人痛苦，缩短住院时间，降低住院费用。

(6) 消除 T 管留置带来的活动不便和恐惧心理，有利于病人的心身恢复。

这正是很多外科医生摸索多年而没有达到的目标。

为实现上述目的，本发明使用生物降解高分子材料来制备上述的内置胆管支架。生物降解高分子是 20 世纪后期发展起来的功能材料，在医学上使用越来越广泛，如手术缝合线、骨折内固定等。它的特点和优点，是在完成医疗使命后，发生生物降解，被人体吸收和代谢，不需要二次手术取出。试验都表明，在胆汁的存在下，乳酸类聚合物的降解速度相当快。图 1 是三种不同聚合物在胆汁中的体外降解失重曲线，在 24 天内，降解失重达 70-100%。在体内试验中，约在 5 周左右，包埋在大鼠胆总管中的 PLGA（一种乳酸和羟基乙酸的共聚物）小管即可降解成碎片，随胆汁流向肠道。因此使用此类材料完全可以克服 T 管的主要缺点。由于该支架在体内自然降解，无需通过手术或其他方法取出，故称为“可降解胆总管支架”。

本发明用来制造胆总管支架的生物降解高分子，是聚乳酸、聚羟基乙

酸、聚 $\epsilon$ -己内酯以及乳酸、羟基乙酸、 $\epsilon$ -己内酯的无规或嵌段共聚物，其中的聚乳酸立体构型可以是左旋、右旋或消旋。在选择材料时，要综合考虑生物降解速度、加工和后加工性能、制品的手感等。

由于乳酸类聚合物有很好的加工成型性能，本发明的胆总管支架的形状设计，可以更好的满足胆总管手术的需要。它采取薄壁圆管形状，外径 3-25mm，壁厚 0.2-2mm，长度 10-80mm。它的外形仿照胆总管的解剖学形状。图 2 是支架结构的示意图，其中 20 是直管形支架，它结构最简单，成本低，适用于胆总管中下部的切口，21 是 Y 形支架，适合于肝总管部位的纵向或横向切口，22 是短叉形支架，23 是背心形支架，适合于胆总管部位的纵向或横向切口，24 是短管形支架，适合于（肝）胆总管的横向切口。支架的边缘部分尽可能圆滑，以便在手术过程中减少对胆管壁的损伤。

使用内置支架的一个技术难点，是防止支架在术后的滑移，造成胆道堵塞和缝合口暴露。本发明的内置支架采取了胆总管的解剖学形状，其中 Y 型支架 21 的左右臂和长臂对应于左右肝支管和肝总管，置入后能准确定位，不会滑移。短叉形支架 22 和背心形支架 23 的左右臂很短或没有左右臂，便于置入，不需要高位切口。上端开口大，利于胆汁流入。它们的三臂交汇部位制成扁平形状，置入后在胆总管中的位置和方向能得到保证。短管状支架 24 两头粗中间细，由于手术后缝合部位总是要暂时性地管壁增厚，正好卡住，支架不易滑移。直管形支架 20 不能自然定位，但由于支架材料质地较软，可缝合在胆管壁上，起到定位作用。当然，其它形状支架也可以与胆管壁缝合。

使用内置支架的另一个技术难点，是防止胆汁从支架与胆管内壁间的缝隙渗漏，经缝合口流出。本发明的支架采取胆总管的解剖学形状，外径是正常人胆总管的 1-3 倍，因为需要胆总管手术的病人往往都有胆总管肥大的症状，是健康人的 1-3 倍。这样大的外径，特别是上端足够大的外径，使支架与胆管内壁紧密贴合，不留缝隙，阻止了胆汁的渗漏。在支架外壁上制成多道环状突起，如图 2 以及图 3 中 31 所示。这些圆环之间的距离是 5-10mm，截面为圆角方形，宽 1-2mm，高 1-2mm。它们的高度和形状不损伤胆管内壁，却有效地减小支架与胆总管内壁之间的缝隙，阻止胆汁渗漏。采用这种结构，除突起部分外，胆管壁承受的张力不大，利于其功能恢

复。圆环本身对支架有增强作用，因而可适当减少支架壁的厚度，降低材料用量，缩短降解排出所需要的时间。

将支架管壁制成喉管形状，如图 3 中 32 所示，具有与环状突起相同的阻止胆汁渗漏的效果。另外，还有管壁厚度均匀，在长度方向容易变形，与胆管壁贴合紧密，应力小等优点。喉管节距 5-20mm，最好 8-10mm，外径变化幅度 2-10mm，最好 4-6mm，凹进部分和突出部分的宽度比为 1-10，最好 3-5。

显然，综合运用上述 2 种结构可能具有最佳的效果，例如支架的左右臂或上部入口外壁制成环状突起，长臂部分采用喉管结构。

为了便于手术后对支架的位置、形状和降解情况进行跟踪探查，本发明使用的生物降解高分子材料中添加了能在 X-射线照射下显影的材料，如  $\text{BaSO}_4$  或铋、钽、钨等的无机盐和氧化物。它们的加入，使聚合物的力学性能有所变化，但不妨害支架的使用。支架降解过程中，这些化合物游离出来，随胆汁流到肠道，排出体外，对人体无害。

上述胆总管支架的制造过程，分配料造粒和成型两大步。配料使用常规的混合器或高搅机，造粒使用螺杆挤出机。支架的制造采用注射成型工艺，必要时进行二次成型和后加工。对于熟悉塑料加工的技术人员来说，这些都是不难做到的，不赘述。

以上胆总管支架的原料、结构和制备方法，在下面的实施例中将得到进一步的说明。但本发明不仅限于这些实施例，熟悉生物医用材料及其加工方法的人可以根据本发明的原理，在原料的品种、支架的结构设计和加工技术上适当改进和发展。

#### 附图说明

图 1：三种乳酸-羟基乙酸共聚物在胆汁中的降解失重曲线。

图 2：胆总管外形结构示意图。图中 20 为直管形支架，21 为 Y 形支架，22 为短叉形支架，23 为背心形支架，24 为短管形支架。

图 3：胆总管支架管壁结构示意图。图中 31 为外壁环状突起，32 为喉管结构。

图 4：大鼠术后血液中 ALP 随时间的变化。

## 具体实施方式

下面在实施例中给出动物试验的结果。

### 实施例：

取长春应化所实验室合成的 L-丙交酯（LA）与乙交酯（GA）的共聚物 PLGA（LA/GA=70/30），分子量约 12 万，在 XSS-300 型扭矩流变仪的  $\Phi 20\text{mm}$  螺杆挤出机（ $L/D=25$ ）上挤成外径 1.0mm，内径 0.6mm 的细管，剪成约 5.5mm 长的支架，两端稍作处理，使端部截面稍稍变小，且端头圆滑。这样制成的支架经消毒、包装后待用。

选取 Wistar 大鼠 110 只，分对照和试验两组。两组均行胆总管探查手术，纵向切口长度约 2mm，用 11-0 尼龙线缝合，针距 0.4-0.5mm。对照组在探查后直接缝合。试验组探查后从切口置入经 5% 强力碘消毒的支架，并调整其位置，使切口处于支架的中部，然后缝合。

手术中，记录手术时间和缝合时间。手术后，第 3 天解剖观察有无胆汁漏；每隔 1 周每组处死 5 只大鼠，解剖观察支架外观、内径和降解情况，取血样检测碱性磷酸酶（ALP）；术后 9 周，对比观察两组大鼠的体重、胆总管近端外径、ALP 和肝组织病理。

对比分析结果：（1）两组在缝合时间、总手术时间、3 天胆汁漏发生率上无显著差别。（2）术后 2 周内支架内径稍有扩大，3 周后发生变形但仍保持畅通，4 周后开始破碎，5 周后被排出胆总管。（3）试验组在 ALP 数值、胆总管近端外径、体重、肝损伤等指标上比对照组好，说明在使用胆总管支架的情况下，术后胆道狭窄的程度有显著改善。图 4 是术后 9 周内 ALP 数值变化的情况。ALP 指标反映的是肝脏功能的变化，当发生胆道狭窄和胆汁淤滞时，ALP 会增加。图 4 表明，简单的胆总管缝合造成了 ALP 的持续和永久性升高，置入支架后，只有暂时性 ALP 升高，4 周后逐渐恢复正常。

这里必须指出，大鼠胆总管的直径仅仅 1mm 左右，厚度约 0.1mm，比人的胆总管细得多，薄得多，因而大鼠的胆总管探查和探查后的支架置入和缝合，必须在手术显微镜下进行，比人体上的同种手术，难度要大得



00-07-07

多。大鼠试验的成功，说明基于该试验所用的材料、支架结构和制造工艺，考虑人体胆总管的尺寸和形状而提出来的本发明的内容是可行的。



说明书附图

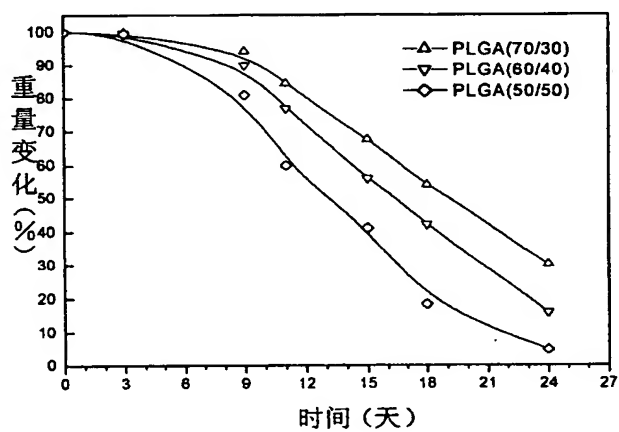


图 1

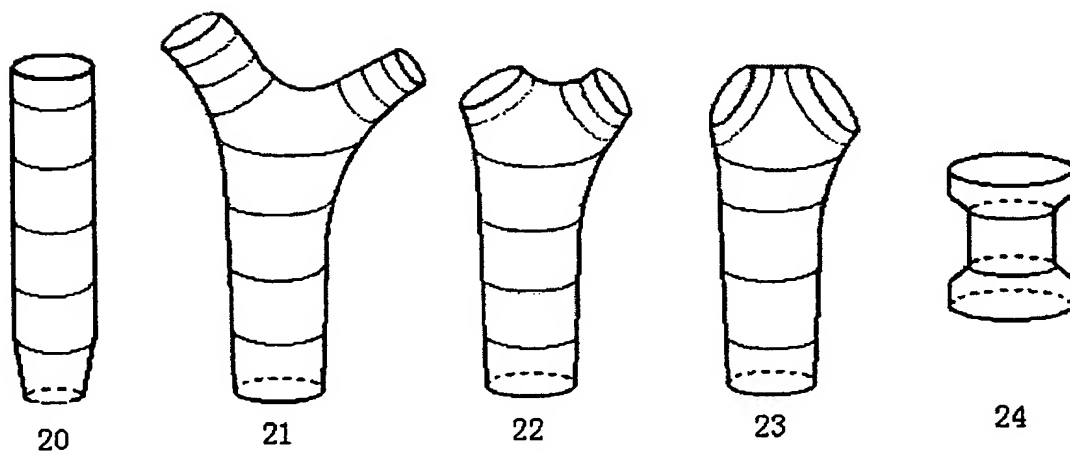


图 2

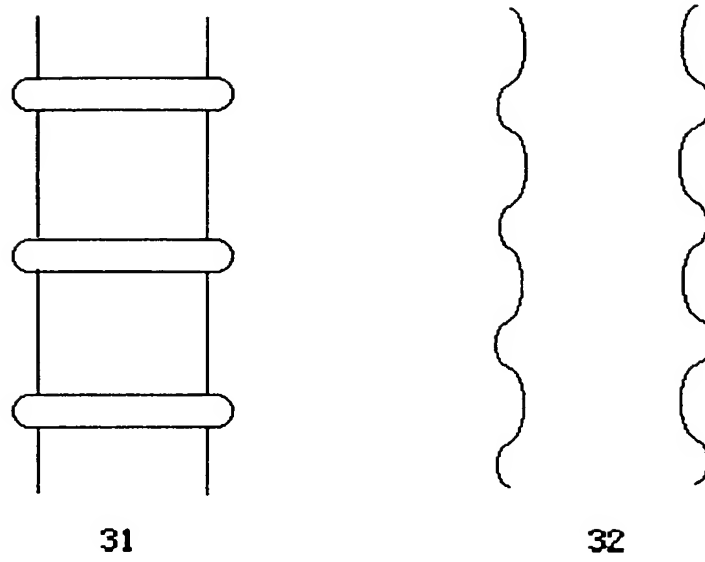


图 3

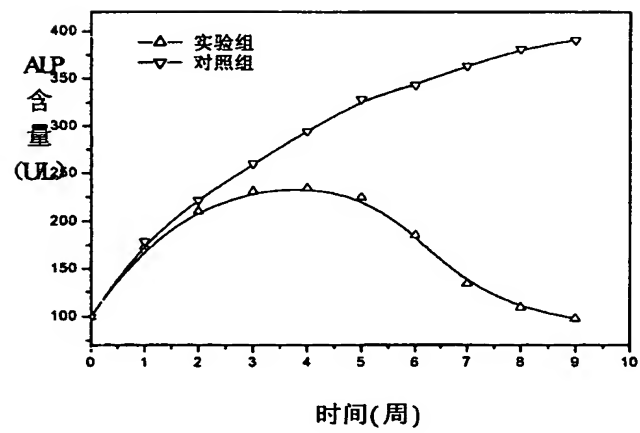


图 4